

Das Antidepressivum Mirtazapin verbessert nicht starke Atemnot bei Patienten mit fortgeschrittener COPD, die keine Depression oder Angststörung haben [CME]

Chronische Dyspnoe bei bereits sehr geringer körperlicher oder psychischer Belastung ist das führende Symptom einer fortgeschrittenen chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD). Mit Progression der Krankheit wird Luftnot auch in Ruhe empfunden und häufig von Erstickungsängsten und Panikattacken begleitet. Diese Symptome können zu einer Vermeidungsstrategie mit körperlicher Passivität führen. Dadurch wird der Abbau der Atemmuskulatur gefördert, wodurch die Belastungsdyspnoe weiter verschlimmert wird. Neben dem gravierenden Verlust an Lebensqualität kann die COPD zu Depression und sozialer Isolation führen.

Wir haben über die eskalierende Stufentherapie bei COPD mit Inhalativa berichtet sowie über die Indikation für Glukokortikosteroide, Beta-2-Sympathomimetika, Antibiotika, schleimlösende und supportive Maßnahmen, Sauerstofftherapie und nichtinvasive Masken-Beatmung^[1]. Zur Linderung der als bedrohlich empfundenen Luftnot gibt es bisher jedoch keine in dieser Indikation offiziell zugelassenen Medikamente, weil die Evidenz für eine Wirksamkeit in Studien nur gering^[2] bis gar nicht vorhanden war^[3],^[4],^[5]. Auch auf den geringen Nutzen von retardiertem Morphin in dieser klinischen Situation haben wir hingewiesen^[6]; eine Zulassung hierfür gibt es nur in Australien. Die S3 Nationale Versorgungs-Leitlinie zur COPD, gültig bis 2026, sieht daher auch keine speziellen Medikamente für die Behandlung der Luftnot vor^[7].

Einige Arzneistoffe mit antidepressiver Wirkung aus verschiedenen pharmakologischen Klassen werden wegen ihrer zusätzlichen anxiolytischen Wirkung im „Off-label-use“ sowohl bei COPD als auch in der Behandlung von Schlafstörungen eingesetzt (vgl.^[6],^[8]).

In Studien wurde gezeigt, dass bei Patienten mit COPD auch die Stimmungslage das Erleben von Luftnot moduliert: So wird beispielsweise durch Auslösen negativer Gedanken oder schwermütiger Stimmung die Luftnot stärker und subjektiv stärker beeinträchtigend wahrgenommen als bei positiver oder heiterer Stimmung, unabhängig davon, ob zusätzlich auch eine Depression besteht^[9]. Es fehlen allerdings Ergebnisse aus Phase-III-Studien, und für den selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer Sertralin konnte dieser Effekt bei Patienten ohne Depression auch nicht bestätigt werden^[3].

Jetzt wurde im Lancet Respiratory Medicine die erste randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte Multicenter-Studie zu Sicherheit und Wirksamkeit des tetrazyklischen Antidepressivums Mirtazapin (Mir) bei fortgeschrittener COPD oder interstitieller Lungenerkrankung (ILD) veröffentlicht^[10]. Mir wird den spezifisch noradrenergen serotonergen Antidepressiva

zugeordnet.

Studiendesign: Die BETTER-B-Studie ^[10] wurde aus öffentlichen Mitteln finanziert und an 16 Zentren in Australien, Deutschland, Irland, Italien, Neuseeland, Polen und im UK durchgeführt. Eingeschlossen wurden Patienten ≥ 18 Jahre mit fortgeschrittener COPD oder ILD und einem Luftnot-Score Grad 3 oder 4 nach dem „modified Medical Research Council (mMRC) breathlessness scale“, einer Selbstbewertung der Behinderung durch Atemnot bei Alltagsaktivitäten auf einer Skala von 0 bis 4. Die Patienten mussten leitliniengerecht optimal und in den vorausgegangenen zwei Wochen bzgl. Symptomlast und Medikation stabil eingestellt gewesen sein.

Die Teilnehmer wurden 1:1 randomisiert in Plazebo oder Mir, zu Beginn 15 mg einmal täglich mit einer möglichen Eskalation an Tag 14 und/oder Tag 28 um jeweils 15 mg auf 30 mg, maximal bis auf 45 mg/d. Der Grad der schwersten Luftnot wurde nach einer mit der Schwere ansteigenden 10-stufigen Numerical Rating Scale (NRS) beurteilt. Die Dosis wurde an Tag 14 und 28 gesteigert, wenn der Wert der NRS in den 24 Std. zuvor mindestens um einen Punkt über dem Ausgangswert gelegen hatte und das Medikament gut vertragen worden war. Dazu wurden etliche standardisierte Fragebögen verwendet. Nach 56 Tagen wurde Mir nach erneuter Beurteilung des Status ausgeschlichen und abgesetzt. Eine Reevaluierung erfolgte telefonisch nach 180 Tagen.

Primärer Studienendpunkt war die Selbsteinstufung der am stärksten erlebten Luftnot in den letzten 24 Std. vor Tag 56. Sekundärer Endpunkt war die Stufe der stärksten Luftnot zu irgendeiner Zeit, die durchschnittliche Stufe, die Zahl und Dauer der Luftnotepisoden sowie qualitative Merkmale, wie Müdigkeit, Stimmung, Lebensqualität und das subjektive Gefühl der Symptomkontrolle, eingeschätzt mittels verschiedener Fragebögen. Sicherheitsendpunkte waren Nebenwirkungen und unerwünschte Ereignisse sowie Tod bis 180 Tage nach Ende der Studie. Ausschlusskriterium war eine Vormedikation mit Antidepressiva sowie serotonerg wirkenden Substanzen.

Wegen des Brexits und der überwiegend die Atemwege betreffenden COVID-19-Erkrankungen war die Rekrutierung stabiler COPD-Patienten dieses Schweregrads während der Pandemie äußerst schwierig gewesen; die Studie musste mehrfach unterbrochen werden.

Ergebnisse: Von Februar 2021 bis März 2023 wurden 2.499 Teilnehmer gescreent; von ihnen wurden 1.919 (77%) ausgeschlossen, am häufigsten wegen einer Vormedikation mit Antidepressiva (482/1.919; 25%). Von 557 einschlussfähigen Patienten hatten 331 eine Teilnahme abgelehnt; von ihnen waren 100 nicht bereit, Mir einzunehmen. Es verblieben 225 einschlusswillige Patienten; 113 erhielten Mir, 112 Plazebo. Die Teilnehmer waren überwiegend ethnisch Weiße, medianes Alter 74 Jahre (IQR: 67-78), 66% Männer. Eine COPD hatten 55%, 45% eine ILD; 21% resp. 22% hatten eine schwere Beeinträchtigung ≥ 10 Punkte nach der 14 Fragen mit jeweils vier Antwortmöglichkeiten umfassenden HADS („hospital anxiety and depression scale“). Nach 14 Tagen wurde die Dosis bei 48% unter Mir und bei 53% unter Plazebo erhöht, nach 28 Tagen bei 35% vs. 36%.

In der Intention-to-treat-Analyse fand sich kein Unterschied zwischen Mir und Plazebo hinsichtlich der relativ am stärksten empfundenen Atemnot an Tag 56. Der Unterschied im bereinigten mittleren NRS-Score betrug 0,105 (95%-Konfidenzintervall = KI: 0,407-0,618). Die Studie war mit 225 statt der

geplanten 324 Teilnehmer statistisch “underpowered”, und der vorab festgelegte errechnete Behandlungseffekt mit Reduktion des NRS-Scores um 0,55 wurde nicht erreicht; dies hätte einer geringgradigen Besserung der Symptome entsprochen. Auch in keiner der vordefinierten Subgruppen, wie HADS-Score $\geq$ oder $\leq$ 10 Punkte bzw. COPD oder ILD, fand sich ein Unterschied.

Bei 72 von 113 Teilnehmern (64%) traten unter Mir 215 unerwünschte Reaktionen auf im Vergleich zu 116 Ereignissen bei 44 von 110 Teilnehmern (40%) in der Placebogruppe, besonders Schwindel, Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen, trockener Mund, Pollakisurie und milde Diarrhö. Elf unerwünschte Ereignisse bei 6 Teilnehmern (5%) unter Mir wurden als schwerwiegend eingestuft gegenüber 8 bei 7 Teilnehmern (6%) in der Placebogruppe. Nach 56 Tagen waren drei Teilnehmer unter Mir und zwei unter Placebo gestorben (jeweils 2%), nach 180 Tagen sieben von 113 unter Mir (6%) und 11 von 112 unter Placebo (10%).

Die Ergebnisse unterstreichen die Komplexität und geringe Beeinflussbarkeit der Luftnot im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung. Die Autoren sehen prinzipiell drei Ansatzpunkte, das subjektive Erleben der Luftnot zu modulieren: 1. in der zentralen Verarbeitung von Luftnot (Lungen-Hirn-Achse) mit entsprechenden Medikamenten, wobei weder Mir in der aktuellen Studie noch Sertralin oder Morphin ^[5] positive Erwartungen erfüllt haben; 2. in intensiven Rehabilitationsmaßnahmen wie z.B. Physiotherapie zur Verbesserung der Atemtechnik, dosierte Belastung und konsequentes Muskelaufbau-Training; 3. in psychosozialen Interventionen wie Verminderung von Stress, Entspannungsübungen und Training im Umgang mit Panik. Auch Hilfsmittel wie kleine Taschenventilatoren können helfen, Luftnotattacken zu überbrücken.

Zwei Kommentatoren der Studie ^[11] meinen kritisch, dass bei den meisten Patienten mit chronischer Atemnot zusätzlich doch eine Depression vorliegt; diese Kombination war in der aktuellen Studie aber explizit ausgeschlossen worden. Zudem hatten auch weniger Patienten teilgenommen als geplant und die Aussagekraft sei dadurch geschwächt. Außerdem müsse genauer differenziert werden zwischen Patienten, die eine körperlich oder psychisch ausgelöste Belastungsdyspnoe haben und solchen, die bereits in Ruhe dyspnoisch sind und bei denen es häufiger zu Erstickengefühl und Panikattacken kommt.

Fazit

Nach den Ergebnissen der BETTER-B-Studie verbessert – trotz des suggestiven Namens – das tetrazyklische Antidepressivum Mirtazapin nicht das subjektive Erleben von starker Luftnot bei Patienten mit fortgeschrittener COPD oder interstitieller Lungenerkrankung, bei denen gleichzeitig keine Depression oder Angststörung vorliegt. Die Studienergebnisse sind zu relativieren, weil weniger Patienten eingeschlossen werden konnten als statistisch notwendig gewesen wäre. Somit bleiben nicht-medikamentöse Maßnahmen, wie Atemtherapie, Training der Atemmuskulatur, Vermeiden von Stress, Entspannungsübungen und kognitive Verhaltenstherapie mit Notfallplänen für Panikattacken sowie das Aufrechterhalten sozialer Kontakte wichtige therapeutische Möglichkeiten. Manche Patienten akzeptieren diese Maßnahmen aber nicht; somit bleiben bei Patienten und Ärzten in der Behandlung der Dyspnoe zahlreiche Probleme zurück, die schwer zu lösen sind.

Literatur

1. AMB 2023, 57, 53. AMB 2014, 48, 65. AMB 2013, 47, 44. AMB 2022, 56, 68. AMB 2017, 51, 88 DB01. AMB 2012, 46, 62. ([Link zur Quelle](#))
2. Barnes, H., et al.: Cochrane Database Syst. Rev. 2016, 3, CD011008. ([Link zur Quelle](#))
3. Currow, D.C., et al.: Eur. Respir. J. 2019, 53, 1801270. ([Link zur Quelle](#))
4. Strom, K., et al.: Eur. Respir. J. 1995, 8, 425. ([Link zur Quelle](#))
5. Ekström, M., et al. (BEAMS = Breathlessness, Exertion, And Morphine Sulfate: JAMA 2022, 328, 2022. ([Link zur Quelle](#))
6. AMB 2022, 56, 93. ([Link zur Quelle](#))
7. <https://www.leitlinien.de/themen/copd/2-auflage/kapitel-5> ([Link zur Quelle](#))
8. AMB 2022, 56, 93. AMB 2022, 56, 10. ([Link zur Quelle](#))
9. Sharma, P., et al.: Respirology 2024, 29, 201. ([Link zur Quelle](#))
10. Higginson, I.J., et al. (BETTER-B = BETter TreatmEnts for Refractory Breathlessness): Lancet Respir. Med. 2024, 12, 763. ([Link zur Quelle](#))
11. Mooren, K., und Kerstjens, H.: Lancet Respir. Med. 2024, 12, 744. ([Link zur Quelle](#))